

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 834550 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **834550**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D235/32

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **12.12.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **12.12.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.06.1984**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

13.12.1982 US 449350

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Smithkline Beckman Corporation, One Franklin Plaza, Philadelphia, PA 19103, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Chow, Alfred Wen-Jen, TOWN UNKNOWN, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

5-fenyylietenyylibentsimidatsolit.

5-fenyletenyylibensimidazoler.

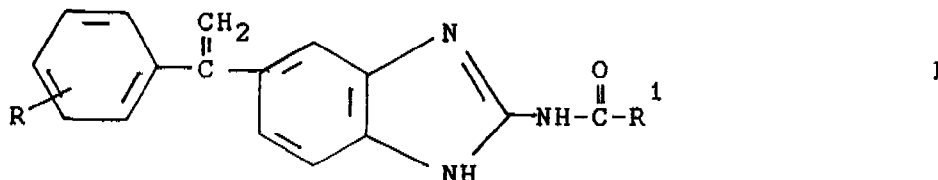
Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisten 5-fenyylietenyyli-bentsimidatsolijohdannaisten valmistamiseksi.

Tämä keksintö koskee menetelmää uusien 5-fenyylietenyyli-bentsimidatsolijohdannaisten valmistamiseksi, joilla on matolääkevaikutusta sivuvaikutusten ollessa minimissä.

2.4.89
TK

FI-patenttijulkaisusta 52 719 tunnetaan tiettyjä matolääkkeinä vaikuttavia alkyyli-N-[5-asyyli-2-bentsimidatsolyyli]-karbamaatteja, johon yhdisteryhmään kuuluu kaupallinen matolääke mebendatsoli eli metyyli-(5-bentsoyyli-1H-bentsimidatsol-2-yyli)karbamaatti. Keksinnön tarkoituksena on aikaansaada uusia matolääkkeinä käytettäviä yhdisteitä, joita voidaan käyttää ennestään tunnettujen matolääkkeiden sijasta, joiden suhteen parasiitit ovat tulleet resistenteiksi.

Tämän keksinnön mukaisesti valmistetuilla uusilla yhdisteillä on seuraava rakennekaava:

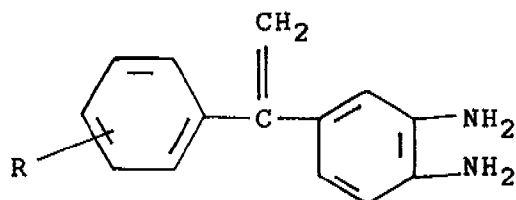


jossa

R on vety tai halogeeni, kuten fluori, kloori tai bromi, ja R¹ on 1-4 hiiliatomia sisältävä alempi alkoksi tai 3-4 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden edullisen ryhmän muodostavat ne yhdisteet, joissa R on H tai 4-fluori ja R¹ on syklopropyyli tai metoksi.

Kaavan I mukaiset yhdisteet valmistetaan keksinnön mukaisesti siten, että diaminoyhdiste, jolla on rakennekaava

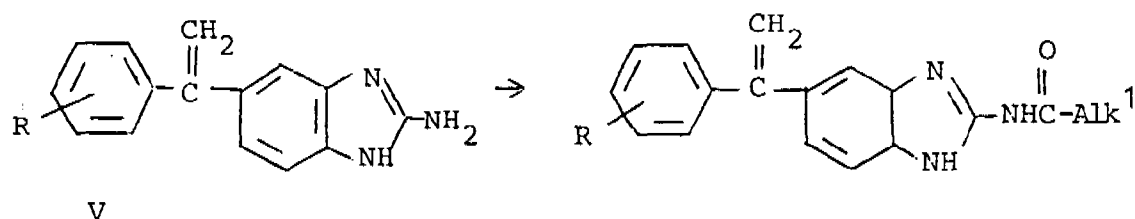
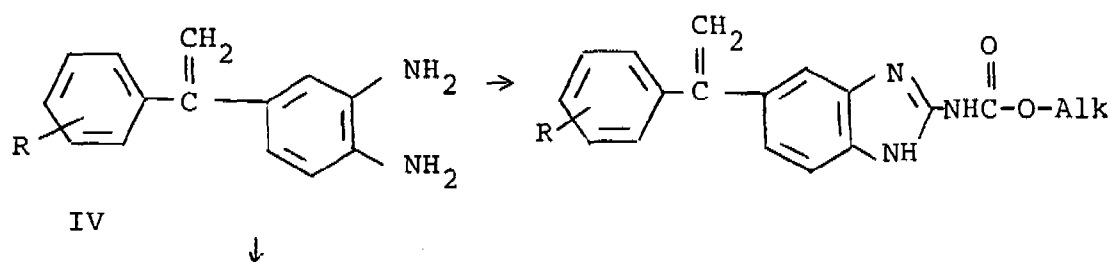
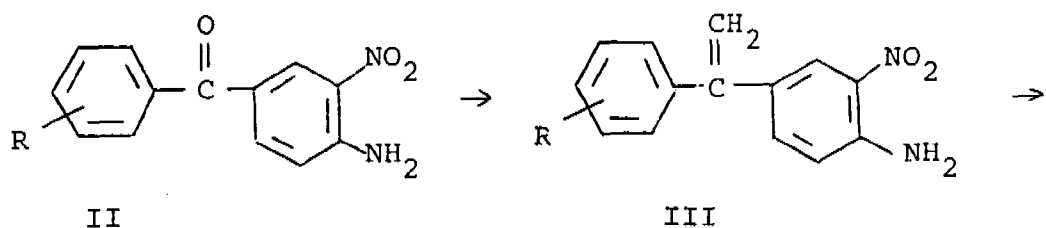


IV

jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan joko

- (A) syanamidin ja alempialkyyliklooriformiaatin tai sykloalkaanikarboksyylihappohalogenidin kanssa,
- (B) N-alempialkoksikarbonyyli-S-metyyli-isotioureaan kanssa, tai
- (C) syaanibromidin ja sen jälkeen erillisessä vaiheessa sykloalkaanikarboksyylihappohalogenidin tai alempialkyyliklooriformiaatin kanssa.

Kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusta voidaan kuvata seuraavalla monivaiheisella kemiallisella reaktiosarjalla.



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, Alk esittää suoraa tai haarautunutta 1-4 hiiliatomia sisältävää alempialkyyliiryhmää, ja Alk¹ esittää 3-4 hiiliatomia sisältävää sykloalkyyliä, jotka ryhmät Alk ja Alk¹ ovat pysyviä, kuten alalla on tunnettua.

Reaktion ensimmäinen vaihe on Wittigin reaktio, joka suoritetaan saattamalla Wittigin reagenssi, kuten ylidin, esimerkiksi metyleenitrifenyylifosforaani, tai yhdiste, joka muodostaa tällaisen ylidin in situ, reagoimaan mahdollisesti trisubstituoidun bentsofenonin (II) kanssa. Bentsofenonilähtöaineet ovat tunnetut kirjallisuudesta. Reaktio suoritetaan sopivimmin saattamalla (metyyli)trifenyylifosfoniumbromidi reagoimaan natriumhydridin läsnäollessa valitun 3-nitro-4-aminobentsofenonin kanssa inertissä orgaanisessa liuottimessa, kuten dimetyylisulfoksidissa, korotetussa lämpötilassa, kunnes reaktio on mennyt olennaisesti loppuun.

Vaihtoehtoisesti fenyylietenyyli-välituote valmistetaan saat-
tamalla bentsofenoni reagoimaan Grignardin reagenssin, kuten
metyyli-*magnesium*halogenidin kanssa tavanomaisissa Grignardin
olosuhteissa vastaavan α -hydroksietenylijohtannaisen muodosta-
miseksi, joka sitten dehydrataan, tavallisesti kuumentamalla
happoväliaineen läsnäollessa, jolloin saadaan haluttu etenyy-
livälituote.

Saatu 1-fenyylietyyleeniyhdiste (III) käsitellään sitten lie-
vällä pelkistimellä, joka on sopiva nitroryhmille, esimerkik-
si natriumsulfydraatilla, vesipitoisessa alkoholissa, jol-
loin saadaan mahdollisesti substituoitu 1-(3,4-diaminofenyy-
li)-1-fenyylietyyleeni (IV).

Diamiini syklisoidaan bentsimidatsoli-lopputuotteeksi sinänsä
tunnetulla tavalla. Esimerkiksi yhdessä reaktiossa syanamidi
reagoi diamiinin kanssa yksi-astiaareaktiossa asylointiaineen,
joka on alempi alkyylidiklooriformiaatti tai sykloalkaanikar-
boksyylihappohalogenidi, kuten -kloridi tai -bromidi, läsnä-
ollessa halutun tuotteen (I) muodostamiseksi. Reaktio suori-
tetaan tavallisesti vesipitoisessa alkali-asetoni-etanolissa
alennetussa lämpötilassa. On huomattava, että syanamidi ja
asylointiaine reagoivat ensin, esimerkiksi N-asyylisyanamidin,
kuten karbometoksisyanamidin muodostamiseksi, joka sitten
reagoi diamiinin (IV) kanssa.

Vaihtoehtoisesti diamiini saatetaan reagoimaan bis-alkoksi-
karbonyyli-S-metyyli-isotioureaan kanssa, tavallisesti
happamassa metanolissa refluksoiden. Esimerkiksi diamiinin
ja syaanibromidin välisellä reaktiolla saatu 5-(1-fenyyli-
etenyyli)-2-aminobentsimidatsoli (V) voidaan lopuksi eris-
tää, ja sitten N-asyloida halutun alempi alkyylidikloori-
formiaatin tai sykloalkaanikarboksyylihappohalogenidin
kanssa, tavallisesti nestemäisen tertiääri-

sen orgaanisen amiinin läsnäollessa. Viimeksi mainittu reaktio on erityisen käyttökelpoinen N-alkanoyyli-loppu-
tuotteiden valmistamiseksi.

Tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä on yleinen matolääke-
vaikutus sellaisia loisia vastaan, jotka elävät erilaisten
nisäkkäiden, kuten ihmisten, sikojen, karjan, koirien, vuo-
hien, hevosten, lampaiden tai kissojen ruoansulatuskanavassa.
Esimerkkejä tällaisista loisista ovat sukkulamadot, kuten
suolinkaiset, koukkumadot tai kihomadot, heisimadot, kuten
lapamadot, sekä maksamadot. Matoja karkottava vaikutus ilme-
nee annettaessa suun kautta tabletteja, pakkosyöttöannoksia,
suuria pillereitä tai muita suun kautta annettavaksi soveltu-
via lääke-, eläinruoka- tai eläinlääkevalmisteita.

Keksinnön mukaiset yhdisteet ovat esimerkiksi yleisesti te-
hokkaita parantamaan hiiriä mm. seuraavilta laboratoriossa
aiheutetuilta matoinfektioilta: *Syphacia obvelata* ja
Aspicularis tetraptera (hiirikihomato), *Nematospiroides*
dubius (hiirikoukkumato) ja *Ascaris suum*'in siirtymäasteet.

Muita herkkiä sisälmysmatoja ovat *Toxocara canis*, joita on
löydetty luonnollisen loistartunnan saaneista koirista. Loi-
sia tälle eläimelle ovat myöskin *Ancylostoma canium*, *Trichuris*
vulpis (piiskamato) ja *Physalaptera* lajit.

Nämä yhdisteet ovat tehokkaita sikojen loisia, kuten *Ascaris*
suum'in siirtymäasteita vastaan estäen siten matosairaus-
keuhkokuumeen kehittymisen.

Niiden maha-suoliloisien joukkoon, joille lampaat ja karja
ovat herkkiä, kuuluvat *Haemonchus contortus*, *Ostertagia*-
lajit, *Trichostrongylus*-lajit, *Nematodirus*-lajit, *Trichuris*
ovis, *Cooperia*-lajit, *Strongyloides papillosus*, *Bunostomum*-
lajit, *Chabertia*-laji ja *Oesophagostomum*-lajit.

Käytännössä aktiivinen 5-(1-fenyylietenyyli)bentsimidatsoliyhdiste formuloidaan tavallisesti myrkyttömän lääke-, eläinlääke- tai ruoka-ainekantoaineen kanssa keksinnön mukaisten matolääkevalmisteiden muodostamiseksi. Kantoaine on tavallinen eläinruokavalmiste, joka perustuu ruoka-aineen esi-seokseen tai itse ruokavalmisteeseen tai se on aktiivisen aineosan suun kautta syötävä matolääkekantoaine pakkosyöttöannosmuodossa, dispergoituvan tabletin tai jauheen tai suuren pillerin muodossa. Se voi myöskin olla yhdistettynä sellaisen farmaseuttisesti hyväksyttävän laimentimen tai indifferentsin lääkeaineen kantoaineen kanssa, joita yleensä käytetään eläin- tai ihmislääkkeiden valmistuksessa, kuten maisin, tärkkelyksen, terra-alban, laktoosin, sakkaroosin, kalsiumfosfaatin, gelatiinin, talkin, steariinihapon, magnesiumstearaatin, dekstriinin, agarin, pektiinin tai akaasin kanssa.

Esimerkkejä nestemäisistä kantoaineista ovat pähkinäöljy, oliiviöljy, seesamiöljy ja vesi. Vastaavasti kantoaine tai laimennin voi sisältää hidastimen, kuten glyseryyylimono-stearaattia tai glyseryylidistearaattia yksinään tai yhdessä vahan kanssa.

Valmisteet ovat edullisesti yksikköannosmuodossa sovitettuna haluttuun antotaajuuteen ja -tapaan. Näin ollen suun kautta tapahtuvaa antoa varten yksikköannos on edullisesti suspension, pintakerroksen, tabletin, pakatun jauheen, suuren pillerin tai kapseloidun lääkejauheen muodossa. Aktiivisen aineosan määrä kussakin yksikköannoksessa on sellainen, että tarvitaan yksi tai useampia yksiköitä jokaista terapeutista antoa kohden.

Kun käytetään tabletointia, saadut tabletit voidaan sitten päällystää metyyylimetakrylaatilla suolipäällysteen muodostamiseksi, eli sellaisen päällysteen muodostamiseksi, joka on olennaisesti liukenematon vatsaeritteisiin mutta olennaisesti liukoinen suolinesteisiin.

Näin valmistettuja valmisteita, jotka on saatu käyttäen tehokasta, mutta ei myrkyllistä, välillä 2-15 mg/kg olevaa määrää matolääkettä, annetaan tavallisesti suun kautta infektoiduille tai altistuneille eläimille 1-5 kertaa päivässä matotaudin parantamiseksi tai ennalta ehkäisemiseksi. Edullisesti käytetään yhtä annosta päivässä, mutta voidaan myöskin käyttää useita annoksia, jotka voivat olla yksittäisiä tai joita voidaan toistaa 1-3 kertaa kuukauden väliajoin. Tämän keksinnön mukainen tärkein yhdiste on metyyli- $\bar{5}$ -(1-fenyylietenyyli)-1H-bentsimidatsol-2-yyli $\bar{7}$ karbamaatti, jolla on alhainen embriotoksisuustaso verrattuna ennestään tunnettuihin tavanomaisiin bentsimidatsoli-matolääkkeisiin, kuten parbendatsoliin.

Esimerkkejä tämän uuden yhdistejoukon matolääkevaikutuksesta ovat seuraavat tulokset^a:

A. Esimerkin 1 mukainen yhdiste

Metyyli- $\bar{5}$ -(1-fenyylietenyyli)-1H-bentsimidatsol-2-yyli $\bar{7}$ -karbamaatti

<u>Nematospiroides dubius hiiri</u>	<u>Iso maksamato-hiiri^b</u>	<u>Iso maksamato-lammas^c</u>
86% 0,006 %:n tasolla	83/19 0,05 %:n tasolla	95% 5 mg/kg:n tasolla
31% 0,05 %:n tasolla	50/0 0,05 %:n tasolla	
0% 0,025 %:n tasolla		
51% 0,1 %:n tasolla		

B. Esimerkin 2 mukainen yhdiste

N- $\bar{5}$ -(1-fenyylietenyyli)-1H-bentsimidatsol-2-yyli $\bar{7}$ syklopropanikarboksamidi

14% 0,025 %:n tasolla	67/0 0,025 %:n tasolla
-----------------------	------------------------

^a Määritetty menetelmillä, jotka on esitetty kirjassa:
V.J. Theodorides "Anthelmintics: From Laboratory

animals to the Target Species" Chapter 5,
Chemotherapy of Infectious Diseases, pages 71-93,
Ed. H.H. Gadebusch, C.R.C. Press, 1976.

- b Painoprosenttia ruoasta. Ensimmäinen numero esittää mak-satauti-indeksiä ja toinen esittää matojen vähentymistä prosentteina.
- c Milligrammaa yhdistettä kilogrammaa ruumiinpainoa kohti. Lisäksi havaittiin, että ensimmäinen yhdiste A ei ollut embriotoksinen, joka on vakava sivuvaikutus, joka on useiden matolääkkeenä käytettyjen bentsimidatsolien hait-tana.

Seuraavat esimerkit kuvaavat kaavan I mukaisten yhdisteiden valmistusta.

Esimerkki 1

Natriumhydridiä (2,4 g), 0,1 moolia suspendoitiin dimetyyli-sulfoksidiin (50 ml) ja kuumennettiin 70 C:ssa typen alla, kunnes vetykaasun kehittyminen oli päättynyt (noin puoli tun-tia). Tähän suspensioon lisättiin huoneenlämpötilassa liuos, jossa oli (metyyli)trifenyylifosfoniumbromidia (35,7 g, 0,1 moolia) dimetyylisulfoksidissa (100 ml). Vihreätä sameata liuosta sekoitettiin ympäristön lämpötilassa 15 minuuttia. Tähän lisättiin sitten (4-amino-3-nitrofenyyli)fenyyli-metano-nia (12,1 g) 0,05 moolia. Saatua tummanpunaista liuosta kuu-mennettiin 90 C:ssa 18 tuntia typen alla. Reaktioseos jäähdy-tettiin tämän jälkeen ja laimennettiin vedellä (500 ml). pH säädettiin arvoon 7,0 lisäämällä 3N kloorivetyhappoa. Tämä

liuos uutettiin sitten etyylietterillä (2 x 150 ml). Yhdistetyt orgaaniset uutteen pestiin vedellä (500 ml), kuivatettiin natriumsulfaattilla ja haihdutettiin kuiviin. Saatu tumma öljy kromatografoitiin piihappogeelillä, jolloin saatiin oranssin värinen kiinteä aine; 1-(4-amino-3-nitrofenyyli)-1-fenyylietyleeni: 7,7 g, saanto 64 %, sulamispiste 136-7°C.

1-(4-amino-3-nitrofenyyli)-1-fenyylietyleeni (7,7 g, 0,032 moolia) liuotettiin refluksioivaan etanoliin (450 ml). Tähän liuokseen lisättiin tipoitain liuosta, jossa oli natriumsulfhydraattia (38,5 g, 0,45 moolia) vedessä (110 ml). Saatua liuosta refluksoitettiin yön yli. Liuos laimennettiin vedellä (1 litra), jäähdytettiin ja suodatettiin, jolloin saatiin 1-(3,4-diaminofenyyli)-1-fenyylietyleeniä: 5,6 g, saanto 83 %, sulamispiste 109-110°C.

1-(3,4-diaminofenyyli)-1-fenyylietyleeni (3,2 g, 0,015 moolia) liuotettiin metanoliin (100 ml). Tähän liuokseen lisättiin vettä (32 ml), 1,3-bis(metoksikarbonyyli)-S-metyyliisotioureaa (3,2 g, 0,015 moolia) ja etikkahappoa (3 tippaa). Reaktioliuosta refluksoitettiin tämän jälkeen 1,5 tuntia, jäähdytettiin ja tuote otettiin talteen suodattamalla. Tämä ruskea kiinteä aine liuotettiin kuumaan metanoliin (100 ml) ja 3N kloorivetyhappoon (50 ml). Liuos jäähdytettiin, suodatettiin ja neutralisoitiin tämän jälkeen pH-arvoon 7,0 5 %:lla natriumbikarbonaattiliuoksella. Saostuma otettiin talteen suodattamalla, jolloin saatiin metyyli-5-(1-fenyylietenyyli)-H-bentsimidatsol-2-yyli-7-karbamaattia: 4,0 g, saanto 91 %, sulamispiste 217-8°C.

Laskemalla kaavasta $C_{17}H_{15}N_3O_2$, C, 69,61; H, 5,15; N, 14,33;
Kokeellisesti: C, 69,46; H, 5,20; N, 14,11.

Esimerkki 2

Seoksen, jossa oli 3,6 g (15 mmoolia) 2-amino-5-(1-fenyylietenyyli)-bentsimidatsolia /valmistettu esimerkissä 1 kuva-

tusta diamiinista käyttäen syaanibromidia, kuten on kuvattu aikakausjulkaisussa J.H. Wikel et al., J. Med. Chem. 23 368 (1980)], 3,12 g (30 mmoolia) syklopropanikarboksyli-happokloridia ja 100 ml pyridiiniä, annettiin reagoida huoneen lämpötilassa, jäähdytettiin ja tuote eristettiin, jolloin saatiin 3,4 g (75 %) N-[5-(1-fenyylietenyyli)-1H-bentsimidatsol-2-yyli]-syklopropanikarboksamidi-hydraattia, sulamispiste 199-202°C.

Laskemalla kaavasta

$C_{19}H_{17}N_2O \cdot 1/8 H_2O$: C, 74,67; H, 5,68; N, 13,75.

Kokeellisesti: : C, 74,47; H, 5,72; N, 14,03.

Esimerkki 3

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 19,9 g (0,1 moolia) 3-nitro-4-aminoasetofenonia (Annalen 553, 250-9, 1942; CA 37 5044, 1943) yhdessä litrassa vedetöntä eetteriä, lisättiin hitaasti typpi-atmosfäärissä p-fluorifenyyli-magnesiumbromidin (0,3 moolia) eetteriliuosta. Lisäyksen jälkeen reaktioseosta refluksoitettiin kaksi tuntia. Tähän reaktioseokseen lisättiin varovasti 100 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta. Puolen tunnin sekoittamisen jälkeen eetteriliuos erotettiin ja väkevöitiin, jolloin saatiin tertiääristä karbinolia öljynä. Tämä aine suspendoitiin 250 ml:aan 3N kloorivetyhappoa, kuumennettiin sekoittaen 100°C:ssä yhden tunnin ajan ja jäähdytettiin. Jäännös lisättiin pieneen määrään etanolia. Lisättäessä eetteriä saatiin 1-(4-amino-3-nitrofenyyli)-1-(4-fluorifenyyli)-etyleenä hydrokloridisuolana, 13,5 g (46 %).

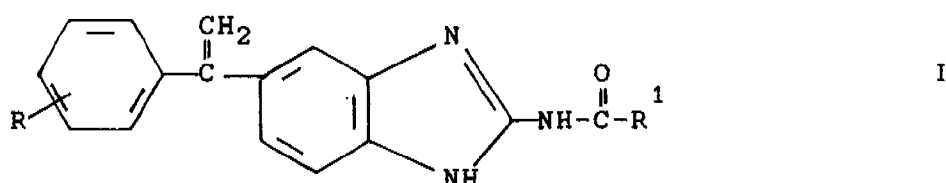
Refluksoivaan seokseen, jossa oli 12,9 g (0,05 moolia) hydrokloridia seoksessa 500 ml:n kanssa etanolia ja 150 ml:n kanssa vettä, lisättiin hitaasti liuosta, jossa oli 40 g natriumsulphydraattia ($\text{NaSH} \cdot \text{XH}_2\text{O}$) 50 ml:ssa vettä. Saatua seosta refluksoitiin viisi tuntia, jolloin ohutkerrosanalyysi (piihappogeeli, 1:1 eetteri/n-heksaani) osoitti, ettei läsnä ollut lähtöainetta, mutta että läsnä oli diamiinia. Reaktioseos kaadettiin 3 litraan vettä ja erottunut kiinteä aine poistettiin suodattamalla, liuotettiin 300 ml:aan metyleenikloridia ja uutettiin 1N kloorivetyhapolla (2 x 500 ml). Kloorivetyhappouute neutralisoitiin 40 %:lla natriumhydroksidiliuoksella ja kiinteä aine suodatettiin eroon, jolloin saatiin 9,6 g (85 %) diamiinia, sulamispiste $107-108^\circ\text{C}$. Tätä ainetta käsiteltiin teoreettisella määrällä väkevää kloorivetyhappoa, jolloin saatiin dihydrokloridisuola.

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 10 g (0,12 moolia) 50 %:sta (paino/paino) vesipitoista syanamidiliuosta laimennettuna 10 ml:lla vettä ja 25 ml:lla asetonia, lisättiin 12,3 g (0,13 moolia) metyyliklooriformiaattia. Saatu seos jäähdytettiin 130°C :een kuivalla jää-asetoni-hauteella ja seokseen lisättiin hitaasti, pitäen reaktiolämpötila välillä $-20 - -30^\circ\text{C}$, 12,5 ml natriumhydroksidin 50 %:sta vesiliuosta laimennettuna yhtä suurella tilavuudella vettä. Lopullisen liuoksen pH on noin 6-7. Tämä liuos valmistetaan in situ ja käytetään suoraan seuraavaan vaiheeseen.

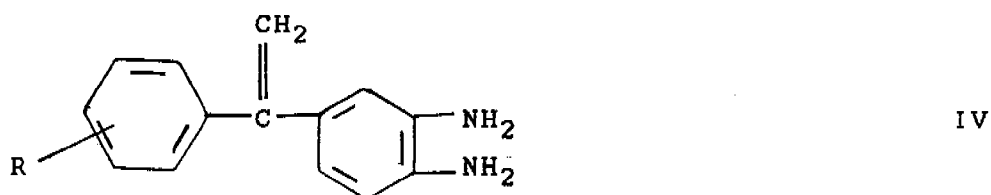
Yllä valmistettu diamiini-dihydrokloridi suspendoidaan 300 ml:aan vettä ja kuumennetaan 60°C :seen. Tähän seokseen lisättiin voimakkaasti sekoittaen yhtenä annoksena yllä valmistettu karbometoksisyanamidiliuos. Saatua seosta kuumennettiin $80-90^\circ\text{C}$:ssa kolme tuntia ja saatu kiinteä aine suodatettiin, pestiin vedellä, metanolilla ja asetonilla ja kuivattiin, jolloin saatiin 9,1 g metyyli/5-(1-4-fluorifenyylietenyyli)-1H-bentsimidatsol-2-yyli/7karbamaattia valkoisena kiinteänä aineena, sulamispiste $221-222^\circ\text{C}$.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä farmaseuttisesti aktiivisen 5-fenyylietenyylibentsimidatsolijohdannaisen valmistamiseksi, jolla on rakennekaava



jossa R on vety tai halogeeni ja R¹ on 1-4 hiiliatomia sisältävä alempialkoksi tai 3-4 hiiliatomia sisältävä sykloalkyyli, tunnettu siitä, että diaminoyhdiste, jolla on rakennekaava



jossa R tarkoittaa samaa kuin edellä, saatetaan reagoimaan joko

(A) syanamidin ja alempialkyyliklooriformiaatin tai sykloalkanikarboksyylihappohalogenidin kanssa,

(B) N-alempialkoksikarbonyyli-S-metyyli-isotioureaan kanssa, tai

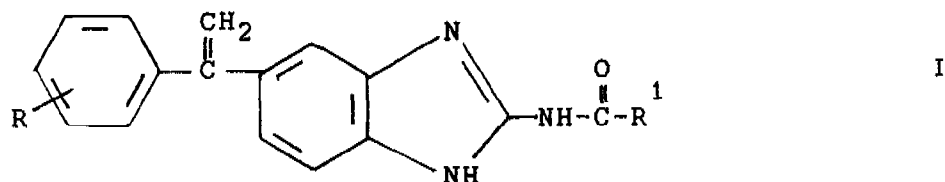
(C) syaanibromidin ja sen jälkeen erillisessä vaiheessa sykloalkanikarboksyylihappohalogenidin tai alempialkyyliklooriformiaatin kanssa.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan metyyli-[5-(1-fenyylietenyyli)-1H-bentsimidatsol-2-yyli]karbamaatti.

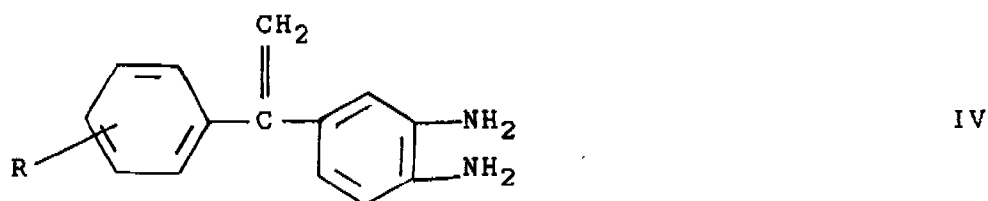
3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että valmistetaan N-[5-(1-fenyylietenyyli)-1H-bentsimidatsol-2-yyli]syklopropanikarboksamidi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av ett farmaceutiskt aktivt 5-fenyletenylbensimidazolderivat med strukturformeln



vari R är väte eller halogen och R¹ är lägre alkoxi med 1-4 kolatomer eller cykloalkyl med 3-4 kolatomer, **kännetecknat** av att en diaminoförening med strukturformeln



vari R har ovan angiven betydelse, omsättes med antingen
 (A) cyanamid och ett lägre alkylklorformiat eller en cykloalkankarboxylsyrahalogenid,
 (B) en N-lägrealkoxikarbonyl-S-metylisotiourea, eller
 (C) cyanbromid och därefter i ett separat steg en cykloalkankarboxylsyrahalogenid eller en lägre alkylklorformiat.

2. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer metyl-[5-(1-fenyletenyl)-1H-bensimidazol-2-yl]karbamat.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, **kännetecknat** av att man framställer N-[5-(1-fenyletenyl)-1H-bensimidazol-2-yl]cyklopropankarboxamid.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patent

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer
utläggnings- och patentskrifter:

FI P 52 719

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US P 4 230 868 (CO7 D 235/30; palsta 2, rivi 25 - palsta 3,
rivi 5, palsta 10, rivit 56-58)

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

18.4.1988

TVK

Allekirjoitus